

فصل نهم: ژنتیک تکوین

یک جنین پس از حدود هفته ۱۲ حاملگی (سه ماهه اول حاملگی) یک انسان قابل تشخیص است. اکثر آنچه که ما در مورد فرآیندهای مولکولی می دانیم به طور اجتناب ناپذیری از مطالعه مدل های حیوانی به خصوص موش (که از لحاظ ژنوم به ما خیلی نزدیک می باشد)، به دست آمده اند.

زندگی پیش از تولد را می توان به سه مرحله اصلی تقسیم کرد: پیش رویانی، رویانی و جنینی (جدول ۱-۹). طی مرحله پیش رویانی مجموعه کوچکی از سلول ها قابل تشخیص اند. در ابتدا به صورت یک دیسک دو لایه ای (Bilaminar disk) می باشد سپس به صورت یک صفحه سه لایه یا (trilaminar disc) در می آید.

جدول ۱-۹ وقایع اصلی در تکوین یک نوزاد انسانی		
مرحله	زمان پس از لقاح	طول بدن رویانی / جنین
پیش رویانی	اولین تقسیم سلولی	۳۰ ساعت
	زیگوت به حفره رحمی می رسد	۴ روز
	لانه گزینی	۵-۶ روز
	تشکیل دیسک دولایه	۱۲ روز
	لیونیزاسیون در دخترها	۱۶ روز
مرحله رویانی	تشکیل دیسک سه لایه و شیار اولیه	۱۹ روز
	ارگانوژنز (اندام زائی)	۴-۸ هفته
	تشکیل مغز، طناب نخاعی و اولین علائم قلب و جوانه های دست و پا	۴ هفته
	به سرعت رشد کرده و روده ها و ریه شروع به تکوین می کنند.	۶ هفته
	انگشتان ظاهر شده، گوش ها، کبد، کلیه ها و عضلات تشکیل می شوند	۸ هفته
	کام بسته شده و مفاصل شکل می گیرند	۱۰ هفته
	تمایز جنسیتی تقریباً کامل می شود.	۱۲ هفته

مرحله جنینی		
۹Cm	۱۶-۱۸ هفته	حرکات جنینی حس می‌شوند
۳۵Cm	۲۴-۲۶ هفته	پلک‌ها باز شده، جنین با کمک مراقبت‌های ویژه زنده می‌ماند
۴۰-۵۰Cm	۲۸-۳۸ هفته	افزایش وزن سریع به دلیل رشد و انباشته شدن چربی همزمان با بلوغ ریه‌ها

طی مرحله رویانی محورهای قدامی - خلفی، پشتی - شکمی و پروکسیمو - دیستال ایجاد می‌شوند و تجمعات سلولی و تمایز منجر به تشکیل بافت و اندام می‌گردد. به طور متوسط این فرآیند خارق العاده تقریباً ۳۸ هفته طول می‌کشد.

لقاح و گاسترولاسیون

از ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلیون اسپرم رها شده در مجرای واژن زن، تنها چند صد اسپرم می‌توانند به جایگاه لقاح برسند. از این تعداد معمولاً فقط یک اسپرم موفق می‌شود که ابتدا از لایه کورونا رادیاتا (Corona radiata) و سپس از زونا پلوسیدا (Zona pellucida) گذشته و در نهایت از غشاء سلولی اووسیت عبور کند، همزمان اووسیت دومین تقسیم میوزی‌اش را کامل می‌کند.

تکوین بسیار اولیه رویانی و سلول‌زایی دو دوره‌ای می‌باشند که با تغییرات گسترده الگوهای متیلاسیون DNA (یا همان باز برنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی) مشخص می‌شوند به طور کلی زمان که سلول‌های زایشی اولیه (primordial germ cells) بالغ می‌گردند دم‌تیل شده و سپس طی گامت‌زایی، از نو (de novo) متیله می‌شوند و در این زمان بیشترین نشان‌گذاری‌های متیلاسیون DNA ایجاد می‌گردند. پس از لقاح دومین موج تغییرات اتفاق می‌افتد. اووسیت به سرعت نشان‌گذاری‌های متیل را از DNA اسپرم حذف می‌کند که موجب تنظیم مجدد ساعت کنترلی تکوین در نقطه آغاز می‌شود. در مقابل ژنوم مادری به طور غیرفعال - تری، دم‌تیل می‌شود به طوری که علائم نشان‌گذاری در مقابل دم‌تیل‌اسیون مقاومت می‌کنند. موج سوم متیلاسیون از نو (de novo) الگوی متیلاسیون DNA سلول سوماتیکی را پس از لانه‌گزینی، ایجاد می‌کند. این حالت‌های مختلف متیلاسیون، زمانی که دو ژنوم متفاوت در کنار هم قرار می‌گیرند به تنظیم اینکه کدام ژن‌ها فعال باشند (یا بیان شوند) کمک می‌کنند.

تخمک لقاح یافته یا زیگوت وارد یک سری تقسیمات میتوزی می‌شود که در مدت ۳۰ ساعت دو سلول، در ۴۰ ساعت چهار سلول و در سه روز ۱۲ تا ۱۶ سلول (که در این مرحله به عنوان مورولا شناخته می‌شود) ایجاد می‌شود. نکته مهم در تکوین در تمام مراحل، وجود قطبیت (polarity) درون گروه‌های سلولی است.

تقسیم سلولی بعدی منجر به تشکیل بلاستوسیست (blastocyst) شده که دارای یک توده سلولی یا امیریوبلاست (embryoblast) است که به رویان تبدیل می‌شود و یک لایه سلول خارجی یا تروفوبلاست (trophoblast) می‌باشد که جفت را ایجاد می‌کند. فرآیند تبدیل توده سلولی داخلی در ابتدا به یک صفحه دو لایه‌ای و سپس سه لایه‌ای تحت عنوان گاسترولاسیون (gastrulation) شناخته می‌شود و بین هفته‌های دوم و اواخر هفته سوم حاملگی رخ می‌دهد.

بین هفته‌های ۴ و ۸ حاملگی، شکل بدن ایجاد شده. لایه‌های زایشی دیسک سه لایه‌ای ساختارهای اکتودرمی، مزودرمی و اندودرمی را ایجاد می‌کنند. بیماری‌های دربرگیرنده سلول‌های با منشاء ستیغ عصبی مثل نوروفیبروماتوز گاهی به عنوان

نوروکریستوپاتی (neurocristopathies) در نظر گرفته می‌شوند. این دوره بین هفته‌های ۴ و ۸ حاملگی به عنوان دوره اندام-زائی (organogenesis) توصیف می‌شود.

کادر ۱-۹ منشاء اندام‌ها و بافت‌ها
اکتودرم
سیستم عصبی مرکزی
سیستم عصبی محیطی
پوست شامل مو و ناخن‌ها
غدد زیرپوستی
مینای دندان
مزودرم
بافت پیوندی
غضروف و استخوان
ماهیچه صاف و مخطط
سیستم قلبی - عروقی
سیستم اداری - تناسلی
اندودرم
تیموس و تیروئید
سیستم گوارشی (معددهای - روده‌ای)
پانکراس و کبد

سوال: در مورد بیماری‌هایی که دامنه محدودی از جهش‌ها را نشان می‌دهند، کدام بیماری‌های زیر به دلیل جهش‌های

Gain of function ایجاد می‌شوند؟ (دکتری ۹۴-۹۳)

الف) Tay-Sachs, Achondroplasia (ب)

ب) Huntington, Myotonic dystrophy (الف)

ج) β - Thalassemia, Myotonic dystrophy (د)

د) Huntington, Cystic Fibrosis (ج)

پاسخ گزینه الف /

خانواده‌های ژنی تکوینی

خانواده‌های ژنی تعیین شده در مهره‌داران معمولاً تشابه توالی قوی‌ای با ژن‌های تنظیمی تکوینی در دروزوفیلا نشان می‌دهند. بسیاری از ژن‌های تکوینی پروتئین‌هایی به نام عوامل رونویسی ایجاد می‌کنند که رونویسی RNA را از الگوی DNA با اتصال به توالی‌های تنظیمی خاص DNA و ایجاد کمپلکس‌هایی که رونویسی را توسط RNA پلیمراز آغاز می‌کنند، کنترل می‌نمایند.

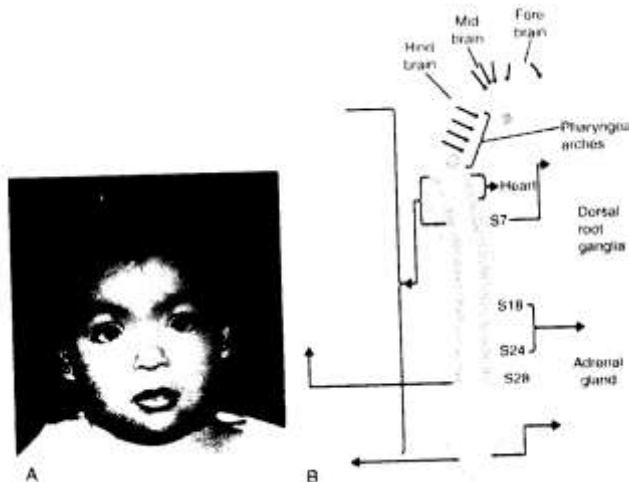
سوال: ژن‌های نموی و تکوینی اکثراً چه محصولاتی را کد می‌کنند؟ (ارشد ۹۲-۹۱)

- الف) گیرنده عوامل رشد
ب) عوامل رشد
ج) پروتئین‌های اتصال بین سلولی
د) عوامل رونویسی

پاسخ گزینه د/

نقایص تکوین سلول‌های ستیغ عصبی (نوروکریستوپاتی)

یکی از مسیرهای مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی عظیمت این سلول‌ها به روده کوچک و وده بزرگ و تجمع در آن جا و ایجاد سیستم عصبی روده‌هاست (شکل ۲). اعصاب مربوطه تا حدی حرکات طبیعی مجاری روده ای را کنترل و هماهنگ می‌کنند و بدین طریق باعث تسهیل در گوارش و انتقال محتویات روده می‌شوند. فقدان این نوع سلول‌های عصبی و یا تعداد اندک آنها در مجاری روده باعث ناهنجاری خاصی موسوم به **بیماری هیرشپرونک** (HSCR= Hirschsprung disease) می‌شود.



شکل ۱-۹- نقایص سلول‌های ستیغ عصبی می‌تواند سبب ایجاد بیماری هیرشپرونک و یا سندرم واردنبرگ - شه شود.

میزان بروز HSCR یک نفر در هر ۵۰۰۰ تولد زنده است، اگرچه بروز بیماری در میان گروه‌های نژادی مختلف متغیر است، علاوه بر این میزان ابتلا در مردان چهار برابر زنان است. ویژگی مهم HSCR تحرک اندک روده است، که باعث یبوست شدید می‌شود. اگر تحرک کم روده درمان نشود، می‌تواند منجر به مسدود شدن و تورم شدید روده شود. به همین دلیل این بیماری را «بزرگ روده مادرزادی» (congenital megacolon) می‌نامیدند.

۷۰ درصد موارد HSCR، به صورت ایزوله (غیرسندرومی) بوده و افراد مبتلا هیچ مشکل دیگری ندارد. اگرچه HSCR همچنین می‌تواند یکی از علائم سندرم نقایص چندگانه تولد، مانند ویروسی ۲۱ و سندرم واردنبرگ باشد. اگرچه مشخص شده نیمی از موارد HSCR ارثی و ۲۰ تا ۱۵ درصد موارد اسپورادیک، در اثر جهش در یکی از حداقل ۸ ژن مختلف ایجاد می‌شوند.

شایع ترین علت ایجاد HSCR، جهش غیرفعال کننده در ژن RET (rearranged during transfection) است. این ژن یک گیرنده تیروزین کینازی را کد می کند (جهش های فعال کننده RET سبب ایجاد سرطان می شوند). انواع مختلفی از جهش ها شامل جهش های بی معنی، بی معنی و حذف می توانند باعث فعال شدن ژن RET شوند. بنابراین عدم کفایت هاپلو (haploinsufficiency) محتمل ترین مکانیسمی است که به وسیله آن جهش در RET سبب HSCR می شود نفوذ جهش های RET در مردان بیشتر از زنان است که وجود تعدیل کننده های فنوتیپی وابسته به جنس (Sex specific modifiers of phenotype) را مطرح می کند.

جهش در دیگر گیرنده های غشایی همچون EDNRB (endothelin-B) و یا لیگاند آن که EDN3 (endothelin-3) نام دارد نیز سبب HSCR می شود. نفوذ این جهش ها با توجه به ژنوتیپ و جنسیت متغیر است. برخی از افراد دارای جهش در EDNRB و EDN3 علاوه بر HSCR، دارای نقایص مربوط به ملانوسیت ها نیز هستند که باعث می شود پوست آنها دارای نواحی با رنگدانه بندی اندک (هیپوپیگمانتاسیون) بوده و دچار ناشنوایی حسی - عصبی شوند (وجود ملانوسیت ها برای تکوین شنوایی ضروری است). به این ناهنجاری سندرم واردنبرگ - شه (Waardenburg-shah) گفته می شود. سیگنال دهی EDN3/EDNRB برای تکوین سلول های ستیغ عصبی به سلول های عصبی روده ای و ملانوسیت ها ضروری است.

اخیراً مشخص شده است که جهش در ژن عامل رونویسی SOX10 نیز می تواند منجر به سندرم واردنبرگ - شه شود. علاوه بر عوامل رونویسی، تعداد متفاوتی از مکانیسم ها و عناصر تنظیمی مختلف برای ژن های تکوینی وجود دارند که به نام پروموتور، افزایش دهنده و مهار کننده ها شناخته می شوند. مشخص شده که ارتباط این عناصر با ژن های هدفشان در فضای مولکولی هسته برای بیان ژن ضروری است و با جهش های کوچک مداخله گر حذفی، مضاعف سازی و یا واژگونی در آن ناحیه مختل می گردد. این نکته توضیح می دهد که چرا در بعضی از خانواده های دارای بیماری های تک ژنی جستجو برای یافتن جهش های ژنی بی نتیجه است که با پیچیدگی های مولکولی شرح داده شده در اکتروداکتیلی (ectrodactyly) یا بدشکلی دست - پای شکافته split-hand-foot malformation: SHFM) نشان داده شده است. لکوس تیپ یک بیماری بدشکلی دست - پای شکافته (SHFM) بر روی موقعیت کورموزومی 7q21.3 واقع است و در چندین بیمار در این ناحیه نوآرایی ها و جابه جایی های کروموزومی گزارش شده است. اکنون مشخص شده که ژن اصلی عامل بیماری DLX5 است، اما افزایش دهنده و فاصله مکانی آن با افزایش دهنده آن نیز باید سالم باشد. در این مورد نکته جالب اینست که افزایش دهنده درون آگزون های انتهایی ژنی در بالا دست آن به نام DYNCCI قرار دارد. (شکل ۲-۹) که این ژن خود در تکوین عصبی نقش دارد. در بیماری بدشکلی دست - پای شکافته (SHFM) معمولاً عدم نفوذپذیری ناقص مشاهده می شود که به آسانی قابل توضیح نیست.



شکل ۲-۹: هر نوع اختلالی بین ژن DLX5 و افزایشنده آن موجب بروز بیماری SHFM می شود.

الگوبندی اولیه

ظهور لایه مزودرم انتقال از حالت دیسک دو لایه ای به سه لایه ای یا گاسترولاسیون را نوید می دهد. القاء مزودرم - آغاز، حفظ و سپس الگودهی این لایه - شامل چندین خانواده مهم عوامل پیام رسانی می باشد. خانواده Nodal در آغاز دخیل بوده، FGF (فاکتور رشد فیبروبلاستی) و WNTs در حفظ و BMPs (پروتئین های مورفوژنتیک استخوانی) در الگودهی مزودرم نقش دارند.

در مورد مسیرهای Nodal و BMP اتصال لیگاند به یک پروتئین غشایی هتروتترامر ویژه، پیام رسانی را آغاز می کند که در همه اعضا خانواده $TGF - \beta$ مشترک بوده و میانجی گری های سیتوپلاسمی به نام فاکتورهای SMAD دخیلند. مسیر WNT دارای دو شاخه اصلی است: یکی وابسته به β -کاتنین (کلاسیک یا شناخته شده) و دیگری مستقل از β -کاتنین. در مسیر کلاسیک، لیگاند Wnt به کمپلکس پروتئین غشایی هتروداایمر Frizzled/LPR متصل شده و پیام رسانی فرودست داخل سلولی در برگیرنده یک پروتئین G می باشد. اثر آن در تخریب یک کمپلکس پروتئینی بزرگ سیتوپلاسمی است که شامل Axin، پروتئین آدنوماتوز پولیپوز کولی (APC) و پروتئین گلیکوژن سنتتاز کیناز ۳ بتا ($GSK - 3\beta$) می باشد.

WNT10A جهش یافته در انسان باعث شکلی از دسیپلازی اکتودرمی (دیسپلازی پوستی، ناخنی - دندان - odonto-onychodermal dysplasia) می شود و ژن WNT4 یکی از ژن های دخیل در یک بیماری نادر به نام سندرم Mayer - Rokitansky - kuster می باشد که با بدشکلی های مجرای مولرین (مربوط به ژنیتال یا دستگاه تناسلی زنانه) همراه است.

ابر خانواده $TGF - \beta$ در تکوین و بیماری

تاکنون بیش از ۳۰ عضو از خانواده سایتوکاین ها مشخص شده اند. سایتوکاین ها گروهی از مولکول های پیام رسانی - تنظیم کننده های پپتیدی - هستند که سلول ها را قادر به برقراری ارتباط می سازند. آنها متفاوت از هورمون ها می باشند زیرا توسط غدد مجزا تولید نمی شوند.

خانواده $TGF - \beta$ را می توان به دو گروه تقسیم کرد. ۱- BMPs (۲ و $TGF - \beta$ ، activins، nodal و myostatin که از طریق پروتئین های SMAD متفاوتی عمل می کنند. این خانواده در ارتباط با سلامت و بیماری پیامدهایی در سیستم ایمنی، سرطان، بیماری های قلبی، دیابت و سندرم های مارفان و لویز دیتز (Loeys-Dietz) نقش دارد. پیام رسانی بیش فعال (با بیان بیش از حد) BMP4 در یک بیماری استخوانی نادر به نام فیبرودیسیپلازی استخوانی شونده پیشرونده (fibrodysplasia)

(ossificans progressive) یافت شده است به طوری که رسوب گذاری استخوانی نابجای ناتوان کننده رخ می دهد و به دلیل ACVRL جهش یافته است که گیرنده BMP تیپ ۱ را کد می کند.

گیرنده BMP جهش یافته ۲ مشخص شده که عامل فشار خون اولیه ریوی خانوادگی است. پیام رسانی BMP همچنین در ایجاد دندریت ها (دندریت زایی) و نقل و انتقالات آکسونی نقش دارد.

ایجاد سومیت ها، مسیر پیام رسانی Notch و اسکلت محوری

(PSM) محلی که سومیت ها ایجاد می شوند. سیگنال های FGF و Wnt نقش های حیاتی در اختصاصیت PSM ها ایفا می کند. مسیر پیام رسانی notch-delta و «ساعت نوسانی» است. سومیت زائی و مسیر Notch-Delta، ژن های T-box در تعیین اختصاصیت PSM نقش دارند.

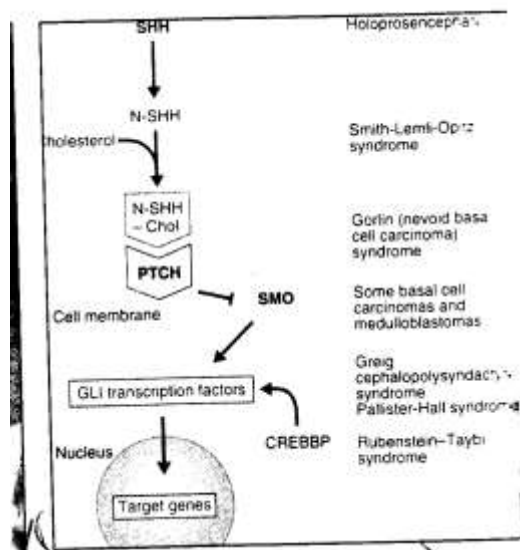
تمام اجزاء مسیر پیام رسانی Notch به خوبی شناخته نشده اند، اما گیرنده notch و لیگاند شبه دلتای یک (delta-like1) و شبه دلتای ۳ (delta-like3) به همراه پره سینیلین یک (Presenilin-1) و مزودرم خلفی دو (mesoderm posterior).

اکنون فنوتیپ های انسانی حاصل از ژن های جهش یافته این مسیر به خوبی شناخته شده اند و شامل جنون پیش از پیری (Presenile dementia) (پره سینیلین یک) که به صورت غالب به ارث می رسد و نیز نقص استخوانی شدن مهره ای - دنده ای (Spondylocostal dystosis) (شبه دلتای سه، مزودرم خلفی دو، Lunatic fringe و hairy enhancer of split) که به شیوه مغلوب به ارث می رسد. در بعضی از موارد دارای توارث غالب و نیز مغلوب نقص استخوانی شدن مهره ای - دنده ای (Spondylocostal dysostosis)، نقش T-box6 مشخص شده است. جزء دیگر این مسیر JAGGED1 است که وقتی جهش یابد منجر به یک بیماری توارثی غالب و بسیار متغیر به نام سندرم آلاچیل (Alagille Syndrome) (یا دیسپلازی شریانی - کبدی) می شود. ندرتاً جهش های NOTCH2 عامل برخی از موارد سندرم آلاچیل و یا سندرم هاجو - چنی (Hajdu-Cheney syndrome) می باشند.

مسیر Sonic Hedgehog - Patched GLI

ژن Sonic Hedgehog (SHH) به خوبی به دلیل نام عجیب و عملکردش شناخته شده است. ژن SHH تکثیر سلولی را در یک توزیع خاص بافتی القا می کند و در نوتوکورد، مغز و ناحیه فعالیت قطبیتی (ZPA) اعضاء در حال تکوین بیان می شود. پس از برش و تغییر با اضافه شدن یک بخش کلسترولی، پروتئین SHH به گیرنده اش Patched (Ptch) که یک پروتئین غشائی است، متصل می شود. عملکرد طبیعی Ptch مهار کردن پروتئین غشائی دیگر به نام Smoothed (smo) است، اما زمانی که به SHH متصل باشد، این مهار اعمال نشده و آبخار پیام سانی داخل سلول فعال می شود. اهداف داخل سلولی مهم، عوامل رونویسی خانواده GLI می باشد.

نقائص مولکولی در هر بخشی از این مسیر منجر به تعدادی سندرم های بدشکلی ظاهراً متنوع می گردد. جهش ها یا حذف های SHH (کروموزوم 7p36) موجب هولوپروزنسفالی می شود که نقص اولیه آن تقسیم ناکامل مغز در حال تکوین به صورت نیمکره ها و بطن های جداگانه است. شدیدترین حالت این بدشکلی سیکلوپیا (cyclopia) - حضور یک چشم منفرد مرکزی - است. (پیچیدگی تکوین اولیه با این حقیقت تایید می شود که بیش از ده ناحیه کروموزومی تاکنون در بیماری زائی هولوپروزنسفالی تعیین شده اند). جهش ها در ژن PTCH(9q22) باعث ایجاد سندرم گورلین (Gorlin) (سندرم کارسینوما سلول بازال نوئید، می-شود که در برگیرنده چندین کارسینوما سلول بازال، کراتوسیت های دندان زا، دنده های دوشاخه، کلیسفیة شدن بخش فالکس سربری مغز (falx cerebri) و فیبروم های تخمدانی می باشد.



شکل ۳-۹: مسیر Gli – Patched (Ptch) – Sonic hedgehog (shh) – و ارتباط آن با بیماری‌ها. اجزاء متفاوت در این مسیر به عنوان فعال کننده-ها (فلش‌ها) یا مهار کننده‌ها (خطوط) عمل می‌کنند. پروتئین Shh در ابتدا به یک شکل N- انتهایی فعال، شکسته شده که در ادامه با اضافه شدن کلسترول تغییر می‌یابد. عملکرد طبیعی Ptch مهار کردن SMO است اما وقتی Ptch به Shh متصل باشد مهار برداشته شده و پیام رسانی در پایین دست ادامه می‌یابد – (CREBBP: cAMP response element binding protein) باید

جهش‌های SMO در برخی کارسینوماهای سلول بازال و مدولوبلاستوماها یافت شده‌اند. جهش‌های GLI-3 موجب سندرم پالیسترهال و گریگ (Pallister-Hall and Greig syndrome) می‌شود که بیماری‌های جداگانه‌ای بوده، اما کم و بیش سیستم‌های مشترک را در بدن شامل می‌شوند. سندرم بسیار متغیر اسمیت – لملی – اپتیز (Smith – Lendi – Optiz syndrome) یا (SLOS) که شامل هولوپروزنسفال با برخی علائم چهره‌ای مشخص، نقائص قطعه‌بندی ریوی، ناهنجاری‌های تناسلی، پلی داکتیلی پس محوری و سین داکتیلی می‌باشد. این بیماری به دلیل نقص در مرحله نهایی بیوسنتز کلسترول ایجاد می‌شود که در ادامه اتصال SHH به گیرنده‌اش PTCH را مختل می‌کند. بنابراین برخی یا تمام ویژگی‌های SLOS ممکن است به دلیل فقدان ثبات این مسیر باشد.

یک کوفاکتور برای پروتئین‌های Gli، یعنی CREBBP (16p13) در سندرم روبن اشتاین – تایبی (Rubenstein – Tybi) جهش یافته است. اختلال در اجزاء متفاوت SHH نیز به روشنی در بسیاری از انواع تومورها مشخص شده‌اند.

سوال: رخداد جهش‌ها در PTCT(9q22) موجب کدام نشانگان (سندروم) زیر می‌شود؟ (ارشد ۹۶-۹۷)

- الف) Gorlin
ب) Renal-Coloboma
ج) Rubenstein-Taybi
د) Hand-Foot-Genital

پاسخ گزینه ج/

سوال: جهش در ژن SHH در کدام اختلال زیر مشاهده می‌شود؟ (ارشد ۹۴-۹۵)

- الف) Osleoporosis Imperfecta
ب) Holoprosencephaly
ج) Relt Syndrome
د) Craniosynostosis

پاسخ گزینه ب/ هولوپروز انسفال (غیرسندرمی) یا HPE، ناهمگنی لکوسی دارد (نوع آتوزومی بارز و مغلوب و وابسته به X). جهش‌های تاثیر – موقعیت (Position-effect) در اثر جابجایی سیتوژنتیکی و جهش از دست رفتن عملکرد در ژن Sonic

SHH (Hedgehog) سبب بروز HPE می‌شود. SHH یک پروتئین علامت رسان (مورفوژن) در تعیین الگوی نموی پستانداران و حشرات است. نقص تکاملی مغز پیشین، بدشکلی چهره و تاخیر در نمو، از علائم این بیماری است.

سندرم روبن اشتاین - تاییبی

میتلایان دارای عقب ماندگی ذهنی بوده و چهره مشخصی دارند. همچنین این افراد دارای شست دست و پای بزرگ هستند. اکثر موارد به صورت تک گیر (اسپورادیک) بروز کرده و خطر عود مجدد بسیار پایین است (۱/۰ درصد). در مورد دوقلوهای همسان، همخوانی (Concordance) ۱۰۰ درصد وجود دارد و در تمام موارد گزارش شده هر دو نفر مبتلا بوده‌اند. در موارد نادری افراد مبتلا صاحب فرزند شده‌اند، که شانس داشتن فرزند مبتلا برای چنین افرادی ۵۰ درصد است. بنابراین بیماری از الگوی توارث اتوزوم غالب تبعیت می‌کند. از آنجا که افراد مبتلا به ندرت تولیدمثل می‌کنند، بنابراین تمام موارد بروز بیماری به دلیل جهش جدید می‌باشند.

با وجود شجره‌نامه‌های مناسب، امکان نقشه‌برداری ژن (های) RTST به وسیله آنالیز پیوستگی وجود نداشت. ریزحذف مربوط به یک ناحیه ۱۵۰ کیلوبازی مرتبط به ژن CREBBP بود. بررسی افراد مبتلا فاقد حذف شدگی، دو جهش نقطه‌ای بی معنی (nonsense) را نشان داد. بنابراین ژن بیماری بدون استفاده از آنالیز پیوستگی کشف شد.

محصول پروتئینی ژن CREBBP، پروتئین متصل شونده به CREB و یک پروتئین هسته‌ای بزرگ با فعالیت هیستون استیل ترانسفراز است که در بازاریابی کروماتینی و فعال سازی بسیاری از ژن‌های هدف نقش دارد. این پروتئین یادآور، محصول ژن ATRX است. مانند ATRX، RSTS نیز یک بیماری مربوط به کروماتین است. تغییرات در CREBBP در ۴۰ درصد موارد RSTS شناسایی شده‌اند.

RSTS به عبارت دقیق‌تر یک سندرم ریزحذفی نمی‌باشد. سندرم‌های ریزحذف واقعی مانند سندرم ویلیامز - بورن همیشه به علت ریز حذف رخ می‌دهند و فنوتیپ ایجاد شده در اثر عدم کفایت هاپلوئیدی در چندین ژن مجاور هم ایجاد می‌شود. RTST در اثر عدم کفایت هاپلوئیدی در یک ژن ایجاد می‌گردد. یکی از راه‌های ایجاد این عدم کفایت هاپلوئیدی ریز حذف ژنی است و هر نوع جهش نقطه‌ای که باعث از دست رفتن عملکرد یکی از دو نسخه ژن شود نیز همین وضعیت را ایجاد می‌کند. سندرم آلاجیل (Alagille) نیز وضعیتی مانند RSTS دارد. در ۷ درصد موارد حذف 20p12 وجود دارد که ژن JAG1، نیز در آن ناحیه است. در بقیه موارد جهش در ژن JAG1 وجود دارد.

بیماری‌های غالبی که با تولید مثل سازگار نیستند مشکلی بزرگ برای شناسایی ژن‌های عامل بیماری ایجاد کرده‌اند. آنالیز پیوستگی در مورد آنها امکان پذیر نبوده و اگر تغییرات کروموزومی سرخنی را در مورد جایگاه ژن فراهم نکنند، راه دیگر بررسی ژن عامل بیماری، بر مبنای شباهت بروز بیماری در اثر جهش در ژن‌های مرتبط در انسان و حیوان انجام می‌شود.

ژن‌های هومئوباکس (HOX)

در دروزوفیلا دسته‌ای از ژن‌ها به نام ژن‌های هومئوتیک نشان داده شده‌اند که هویت قطعات را تعیین می‌کنند. بیان نامناسب این ژن‌ها باعث ناهنجاری‌های ساختاری عمده می‌شود، برای مثال ژن Antp که به طور طبیعی در دومین قطعه سینه‌ای بیان می‌شود اگر به طور نادرستی در سر بیان شود باعث تبدیل آنتن‌های یک مگس بالغ به پاها می‌شود.

ژن‌های هومئوتیک حاوی یک توالی ۱۸۰ bp حفظ شده به نام هومئوباکس (homeobox) می‌باشند که تصور می‌شود ویژگی ژن‌های دخیل در کنترل الگوی مکانی و تکوین می‌باشد. این توالی یک دومن ۶۰ اسیدآمینهای را کد می‌کند که به DNA در توالی‌های افزاینده پاسخ دهنده - HOX متصل می‌شود. بنابراین پروتئین‌های ژن‌های حاوی هومئوباکس (یا HOX)، عوامل رونویسی مهمی هستند که ژن‌های پایین دست را فعال یا مهار می‌کنند.

پروتئین‌های HOX سایر ژن‌های «اجرایی» را تنظیم می‌کند که کد کننده فاکتورهای رونویسی یا سیگنال‌های مورفوژنی بوده و همچنین در بسیاری از سطح‌های دیگر بر روی ژن‌های کنترل کننده اتصالات سلولی، میزان تقسیم سلولی، مرگ سلولی و حرکات سلولی عملکرد دارند.

نقش ژن‌های عمده ای در تکوین سیستم عصبی مرکزی، اسکلت محوری و دست و پاها، مجاری گوارشی و اداری - تناسلی و دستگاه تناسلی خارجی دارند. در زوفیلا دارای هشت ژن Hox مجتمع در یک خوشه می‌باشد، اما در انسان همانند اکثر مهره‌داران چهار خوشه ژنی هومئوباکس حاوی تعداد کلی ۳۹ ژن HOX وجود دارد. در هر خوشه HOX، یک ارتباط خطی مستقیم بین موقعیت ژن و بیان زمانی و مکانی‌اش وجود دارد.

این ژن‌ها نقش حیاتی در اوائل رویان زائی (امبریونز) دارند. بنابراین در جوانه‌های اندام‌های دست و پا در حال تکوین HOXA9 در قسمت قدامی و نیز قبل از HOX10 بیان می‌شود و بقیه موارد نیز به همین ترتیب می‌باشند.

جهش‌های HOXA13 موجب یک بیماری شناخته شده و نام سندرم دست - پا - دستگاه تناسلی (hand-foot-genital syndrome) می‌شوند. این بیماری الگوی توارث آتوزوم غالب نشان می‌دهد و با کوتاهی انگشتان اول و پنجم، هیپوسپادیاس (باز بودن زیر پیشابراه) در مردان و رحم دو شاخه در زنان مشخص می‌شود. آزمایشات با موش‌های دارای HOXA13 جهش یافته نشان داده‌اند که بیان ژن دیگری EphA7 به شدت کاهش می‌یابد. بنابراین اگر این ژن توسط Hoxa13 فعال نشود، تشکیل تراکم غضروف سازی طبیعی در بخش دیستال اندام‌های دست و پای اولیه دچار نقص می‌گردد. جهش‌های HOXD13 منجر به یک ناهنجاری تکوینی دست و پای شناخته شده به عنوان سین پلی داکتیلی (synpolydactyly) می‌شوند. این بیماری نیز الگوی توارث آتوزوم غالب نشان می‌دهد.

سوال: Synpolydactyly در نتیجه جهش Loss of function کدام یک از ژن‌های زیر رخ می‌دهد؟ (دکتر ۹۱-۹۰)

الف) PAX6 ب) TWIST ج) MTF د) HOXD13

پاسخ گزینه د/

فنتوتیپ هموزیگوت‌های شدیدتر بوده و جهش‌های گزارش شده افزایش تعداد واحدهای اسیدآمینها در یک قطعه پلی آلانینی می‌باشند. این افزایش تکرارهای سه‌تایی احتمالاً ساختار و عملکرد (gain-of-function) می‌باشد. HOXA1 جهش یافته، در یک سندرم نادر که به صورت مغلوب به ارث می‌رسد به نام سندرم Bosley-Saleg-Alorainy همراه با ناهنجاری‌های سیستم اعصاب مرکزی، ناشنوایی و ناهنجاری‌های قلبی و ناهنجاری‌های حنجره - نای یافت شده است. جهش HOXD10 در استخوان قاپ عمودی (Vertical talus) مادرزادی ایزوله، در یک خانواده بزرگ با الگوی توارث آتوزوم غالب مشاهده شده است و مضاعف سازی‌های HOXD10 اخیراً در سندرم‌های ناهنجاری دست و پای مزوملیک یافت شده‌اند.

با در نظر گرفتن اینکه ۳۹ ژن HOX در پستانداران وجود دارد، تعجب برانگیز است که فقط تعداد کمی سندرم یا بدشکلی به جهش‌های ژنی HOX نسبت داده می‌شوند. یک توضیح احتمالی اینست که اکثر جهش‌های HOX به قدری مخربند که رویان نمی‌تواند زنده بماند. از طرف دیگر درجه بالای همولوژی (تشابه) بین ژن‌های HOX در خوشه‌های متفاوت منجر به موازی کاری عملکردی شده، پس یک ژن HOX می‌تواند جهش فقدان عملکرد (loss-of-function) دیگری را جبران کند. در این مورد گفته می‌شود ژن‌های HOX پارالوگ می‌باشند زیرا اعضاء خانواده خوشه‌های مختلف، مثل HOXA13 و HOXD13 شباهت بسیار بیشتری نسبت به ژن‌های مجاور هم در یک خوشه یکسان دارند.

چندین ژن تکوینی دیگر نیز دارای دومن شبه - هومئوباکس می‌باشند. از جمله این ژن‌ها MSX2 است که جهش‌های MSX2 موجب ادغام زود هنگام درزهای جمجمه‌ای یا کرانیوسینوزتوز (craniosynostosis) می‌شوند.

سوال: در خصوص ژن‌های خانواده HOX کدام گزینه درست است؟ (ارشد ۹۵-۹۴)

الف) ژن‌های این خانواده اتولوگ هستند.

ب) بیش از ۱۰۰ ژن در پستانداران، از این خانواده شناخته شده‌اند.

ج) جهش در آنها منجر به ایجاد همزمان چندین سندرم مادرزادی شناخته شده می‌شود.

د) فزونی عملکرد در بین ژن‌های این خانواده معمول است.

پاسخ گزینه د / ژن‌های هومیوباکس (HOX) دسته‌ای از ژن‌های دخیل در مراحل رشد و نمو جنینی هستند. این ژن‌ها محتوی یک توالی ۱۸۰bp محافظت شده معروف به هومیوباکس هستند که مشخصه ژن‌های دخیل در کنترل و تکوین الگوی فضایی بدن است. این توالی، یک قلمرو ۶۰ آمینواسیدی را کد می‌کند که در محل افزایش دهنده‌های پاسخ به Hox-response (Hox-response) HOX enhancers به DNA متصل می‌شوند. ژن‌های HOX به صورت پارلوگ هستند یعنی اعضای خانواده‌های متعلق به کلاسترهای متفاوت مثل، HOX AB و HOX DB بسیار مشابه‌تر از ژن‌های مجاور در همان خانواده هستند. تاکنون، تنها جهش‌های دو ژن Hox در مالفورماسیون‌های انسان ثابت شده است. علت این امر شاید به دلیل کشندگی بالای جهش‌های Hox، یا بالا بودن میزان شباهت و همولوژی این ژن‌ها باشد که موجب جبران از دست رفتن یک ژن، توسط ژن‌های دیگر می‌شود. دروزوفیلا، دارای هشت ژن در یک کلاستر منفرد می‌باشد اما در انسان و بیشتر مهره‌داران، چهار کلاستر از ژن‌های Hox شامل ۳۹ ژن وجود دارد.

ژن‌های Paired-Box(PAX)

ژن‌های Paired-box یک توالی DNA بسیار حفظ شده است که یک دومن تنظیم رونویسی متصل شونده به DNA، ۱۳۰ اسید آمینه‌ای را کد می‌کند. ۹ ژن PAX در موش و انسان، تعیین شده‌اند. در موش این ژن‌ها نقش‌های مهمی در تکوین سیستم عصبی و ستون مهره‌ها نشان داده‌اند.

در انسان جهش‌های فقدان عملکرد (loss-of-function) در پنج ژن PAX در ارتباط با ناهنجاری‌های تکوینی مشخص شده‌اند. سندرم وادان برگ تیپ یک (Waardenburg Syndrome Type 1) توسط جهش‌های PAX3 ایجاد می‌شود. این بیماری الگوی توارث اتوزوم غالب نشان داده و با فقدان شنوایی حسی - عصبی، مناطق فاقد رنگدانه در مو و پوست، الگوهای غیرطبیعی رنگدانه‌ای در عنبیه و فاصله زیاد زوایای داخلی چشم‌ها مشخص می‌شود.

جدول ۲-۹ ناهنجاری‌های تکوینی مرتبط با جهش‌های ژنی PAX

ژن	موقعیت کروموزومی	ناهنجاری تکوینی
PAX2	10q24	سندرم کلیوی - کلوبوما
PAX3	2q35	سندرم واردن برگ تیپ یک
PAX6	11p13	آنیریدیا(فقدان عنبیه)

فقدان یا نابجائی غده تیروئید	2q12	PAX8
تعداد کم دندانها (Oligodontia)	14q12	PAX9

سوال: کدام یک از ناهنجاری‌های زیر به جهش در ژن PAX9 مربوط می‌شود؟ (دکتری ۹۱-۹۰)

الف) TATA box ب) GC box ج) CAAT box د) توالی‌های غنی از AT

پاسخ گزینه ج /

سندرم واردن برگ هتروژنیتی ژنتیکی نشان می‌دهد، فرم شایع‌تر واردن برگ تیپ دو، که در آن زوایای داخلی چشم‌ها خیلی از هم فاصله نداشته، گاهی در اثر جهش‌ها در ژن‌های میکروفتالمیای (کوچکی چشم‌ها) انسانی (MITF) و یا SOX10 ایجاد می‌شود.

اهمیت بیان ژن‌های خانواده PAX در تکوین چشم توسط اثرات جهش‌های ژن‌های PAX2 و PAX6 توضیح داده شده‌اند. جهش‌های ژن PAX2 موجب سندرم کلیوی - کلوبوما (renal-coloboma syndrome) می‌شود که در آن بدشکلی‌های کلیوی در ارتباط با نقائص ساختاری بخش‌های مختلف چشم از جمله شبکیه و عصبی بینائی، مشاهده می‌شود.

جهش‌های PAX6 منجر به فقدان عنبیه شده که به عنوان آنیریדיا (aniridia) شناخته می‌شود. این مورد ویژگی اصلی سندرم WAGR است که از یک حذف ژنی پیوسته (Contiguous gene deletion) شامل لکوس PAX6 بر روی کروموزوم ۱۱ ایجاد می‌شود.

سوال: به کدام یک از موارد زیر Contiguous gene Syndrome اطلاق می‌گردد؟ (ارشد ۹۱-۹۰)

الف) MODY ب) Maple syrup ج) WAGR د) Menk

پاسخ گزینه ج /

سوال: به کدام یک از microdeletion‌های زیر Contiguous gene syndrome اطلاق می‌گردد؟ (دکتری ۹۱-۹۰)

الف) William ب) Wilms ج) Wolf-Hirschhorn د) Velocardiofacial

پاسخ گزینه ب /

ژن‌های SRY-Type HMG Box(SOX)

SRY یک ژن وابسته به کروموزوم Y است که نقش مهمی در تعیین جنسیت مردان ایفا می‌کند. یک خانواده ژنی به عنوان SOX شناخته شده‌اند که با SRY تشابه (همولوژی) نشان می‌دهند و در یک دومن ۷۹ اسید آمینه‌ای به نام جعبه HMG (گروه با تحرک بالا High mobility group) مشترک می‌باشند. این دومن HMG، رونویسی را با خمیده کردن DNA به شیوه‌ای فعال می‌کند که سایر عوامل تنظیمی بتوانند به نواحی پروموتور ژن‌های کد کننده پروتئین‌های ساختاری مهم متصل شوند. بنابراین ژن‌های SOX تنظیم‌گرهای رونویسی‌اند و به صورت خاص بافتی طی رویان زائی (embryogenesis) بیان می‌شوند. برای مثال SOX1، SOX2 و SOX3 در سیستم عصبی در حال تکوین موش بیان می‌شوند.

در انسان نشان داده شده که جهش‌های فقدان عملکرد (loss-of-function) ژن SOX9 بر روی کروموزوم ۱۷ موجب دیسپلازی کامپوملیک (Campomelic dysplasia) می‌شود. این بیماری بسیار نادر، با خمیدگی استخوان‌های بلند و قدرت بقاء ضعیف مشخص می‌شود.

SOX9 در رویان در حال تکوین، در بافت‌های اولیه اسکلتی بیان می‌شود که در آنجا بیان کلژن تیپ دو را کنترل می‌کند و در برآمدگی تناسلی (genita ridge) و گنادهای اولیه نیز بیان می‌شود. اکنون تصور می‌شود SOX9 یکی از چندین ژنی است که پایین دست SRY در فرآیند تعیین جنسیت مردان بیان می‌شود. جهش‌های ژن SOX10 یکی از عوامل ایجاد سندرم واردن برگ تیپ دو است و احتمالاً در نوروپاتی محیطی و بیماری هیرشپرون (Hirschsprun) نیز نقش دارد.

جهش‌های ژن SOX2 (کروموزوم 3q26) به عنوان عامل فقدان چشم‌ها (anophthalmia) یا کوچکی چشم‌ها (microphthalmia) نشان داده شده‌اند. اما همچنین عامل یک سندرم یا علائم گسترده‌تر و همراه با انسداد مری و هیپوپلازی تناسلی در مردان به نام سندرم فقدان چشم‌ها - مری - تناسلی (anophthalmia- esophageal- genital syndrome) می‌باشد.

ژن‌های T-Box(TBX)

ژن T در موش نقش مهمی در تعیین اختصاصیت مزودرم پاراکسایل و تمایز نوتوکورد ایفا می‌کند. این ژن که به نام براکی‌یوری (Brachyury) نیز شناخته می‌شود، یک فاکتور رونویسی کد می‌کند که دارای هر دو دومن فعال کننده و مهار کننده است. ژن‌های TBX یا T-box در سراسر ژنوم انسان پراکنده شده‌اند و برخی از اعضاء این خانواده‌های ژنی در خوشه‌های کوچکی حضور دارند. جهش‌های فقدان عملکرد TBX3 موجب سندرم زند زیرین - پستانی (ulnar- mammary syndrome) می‌شود که در آن ناهنجاری‌های تکوینی پیش ساز زنده زیرین در اندام‌های (دست و پاها) فوقانی به همراه هیپوپلازی غدد پستان مشاهده می‌شود. جهش‌های فقدان عملکرد TBX5 موجب سندرم هولت - اورام (Holt - Oram Syndrome) می‌گردند. این بیماری آتوزوم غالب با هنجاری‌های قلبی مادرزادی مشخص می‌شود که به خصوص شامل نقائص دیواره دهلیزی، نقائص کاهش رادیال اندام فوقانی است که می‌تواند از یک هیپوپلازی خفیف (گاهی مضاعف شدن) انگشتان شست تا فقدان کامل ساعد دست را در بگیرد. ژن TBX6 در ایجاد بیماری اسکولیوز آتوزوم غالب و حالت‌های آتوزوم مغلوب نقص استخوانی شدن مهره‌ای - دنده‌ای (Spondylocostal dysostosis) و آپلازی مجاری مولرین (ناهنجاری‌های مربوط به دستگاه تناسلی زنان) نقش دارد.

ژن‌های انگشت روی (Zinc Finger Genes)

ژن‌هایی که حاوی موتیف انگشت روی می‌باشند به عنوان فاکتور رونویسی (با اتصال انگشت روی به DNA) عمل می‌کنند. برای مثال یک ژن حاوی موتیف انگشت روی به نام GL13 SHH است) به عنوان عامل دو بیماری تکوینی مشخص شده است. حذف-های بزرگ یا جابه‌جایی‌های در برگیرنده GL13 موجب سفالوپلی سین داکتیلی گریک (Greig cephalopolysyndactyly) شده، ه با ناهنجاری‌های سر، دست و پا مثل پلی داکتیلی و سین داکتیلی مشاهده می‌شود. در مقابل جهش‌های تغییر چهارچوب در GL13 در سندرم پالیسترهال (Pallister-Hall syndrome) گزارش شده‌اند که علائم اصلی آن پلی داکتیلی، هامارتوما هیپوتالاموس و مقعد بدون منفذ می‌باشد.

جدول ۳-۹ ناهنجاری‌های تکوینی در ارتباط با ژن‌های دارای یک موتیف انگشت روی

ژن	موقعیت کروموزومی	ناهنجاری تکوینی
GL13	7q13	سندرم گریگ و سندرم پالیستر هال
WT1	11p13	سندرم دنیس - دراش
ZIC2	13q32	هولوپروزنسفالی
ZIC3	Xq26	نقائص جانبیت

سوال: کدامیک از بیماری‌های زیر حاصل جهش در ژن‌های Zinc finger می‌باشد؟ (ارشد ۹۴-۹۳)

الف) Holoprosencephaly (ب) Wilson disease

ج) Synpolydactyly (د) Patau syndrome

پاسخ: گزینه الف / هولوپروزنسفالی، نوعی مالوفورماسیون شدید در اثر عدم تسهیم مغز پیشین رویانی یا پروزنسفالون است که در حالت طبیعی به تلونسفالون و دیانسفالون تقسیم می‌گردد. نقص در این فرایند تقسیم، باعث ایجاد شکل بدون لوب و ظاهر غیرطبیعی و نقائص نورولوژیکی می‌شود. هولوپروزنسفالی به صورت منفرد، سندرمی و کروموزومی وجود دارد. در ۴۰-۳۰٪ موارد به صورت کروموزومی دیده می‌شود که تریزومی ۱۳ شایع‌ترین آنهاست. نوع منفرد آن در ارتباط با سه ژن شناخته شده است. جهش-های هتروزیگوت در این ژن‌ها، می‌تواند اشکال مختلفی از خفیف مثل آنوزمیا (فقدان حس بویایی) تا حالت کشنده بدون لوب را به وجود آورد. ژن سونیک هیچ‌هاگ (SHH) بر روی کروموزوم 7q36، ZIC2 بر روی کروموزوم 13q32 و SIX3 بر روی کروموزوم 2q21 در ایجاد این حالت دخالت دارند که در این میان SHH بیشترین نقش را دارد. ژن ZIC2 از خانواده ژن‌های انگشت روی است. ژن SHH از خانواده پروتئین‌های ترشحی در مسیر پیام‌رسانی است که مسئول الگوبندی لوبه عصبی، سومیت‌ها و جوانه-های حرکتی و گوارشی می‌باشد. سایر ژن‌هایی که مربوط به خانواده ژن‌های انگشت روی هستند عبارتند از:

۱- WT1 (سبب سندرم دنیس دراش می‌شود)

۲- GLI3 (سبب سندرم پالیسترهال و سندرم گریگ می‌شود)

۳- ZIC3 (سبب سندرم کارتاجز یا دیس‌کینزی مژه‌ای می‌شود)

نقائص جانبیت: نقائص مربوط به محور چپ - راست بدن

ناهنجاری‌های عدم تقارن چپ - راست می‌تواند باعث قرار گرفتن اندام‌ها در موقعیت‌های تصادفی (situs ambiguus) و یا در موقعیت‌های معکوس (situs inversus) شود. افراد با قلب در سمت راست، جالیتی که به dextrocardia مشهور است. عملکرد زنبی این مژه‌ها باعث حرکت مایع اطراف گره رو به جانبین می‌شود و احتمالاً حرکت این مایع باعث رها شدن مورفوژن‌هایی (morphogens) می‌شود که در از بین بردن تقارن درگیر هستند.

عملکرد این مژه‌ها تا حدی به بیان دو پروتئین، left-right dynein (Ird) و polycystin-2 بستگی دارد. ناهنجاری‌های مربوط به dynein در انسان باعث ایجاد دسته‌ای از ناهنجاری‌ها موسوم به primary ciliary dyskinesias می‌شود، که اکثر بیماران

مبتلا دارای situs inversus هستند. عملکرد غیرطبیعی مژه‌ها در این افراد با سینوزیت‌های مکرر، ناباروری و هیدروسفالی مرتبط است. جهش در PKD1 که ژن کد کننده پروتئین 2-polycystin است در موش ایجاد نقص جانبیت می‌کند و در انسان نیز باعث بیماری کلیه پلی کیستی با توارث آتوزومی مغلوب می‌شود.

شایعترین علت ژنتیکی نقص جانبیت در انسان جهش در ژن ZIC3 یکی از اعضای خانواده فاکتور رونویسی Gli است. ZIC بر روی کروموزوم X واقع شده است. این بیماری به صورت وابسته به X مغلوب به ارث می‌رسد و مردان مبتلا نقایص تصادفی نشان می‌دهند و برخی از زنان حامل نیز دارای situs inversus هستند.

قرارگیری تصادفی قلب، ریه‌ها، کبد، طحال و معده نسبت به خط میانی (به این حالت situs ambiguous یا heterotaxy می‌گویند). این حالت اغلب با ناهنجاری‌های قلبی مادرزادی مرتبط است. ژنهای دیگر که باعث نقص جانبیت می‌شوند شامل LEF-1، TYA، و ACVR2B هستند.

به محض اینکه عدم تقارن چپ - راست در جنین اولیه برقرار شد، حال نوبت به برقراری الگوی چپ - راست هر یک از اندامها می‌شود. مثلاً دو فاکتور رونویسی dHAND و eHAND نقش مهمی را ایجاد الگوی بدن‌های چپ و راست بدن ایفاء می‌کنند. در موش جهش‌های هموزیگوت dHAND باعث ایجاد حیواناتی می‌شود که فاقد بطن راست بوده و این به معنای آن است که dHAND در تمایز قلبی نقش دارد.

نقایص عدم تقارن L/R در دوقلوهای بهم چسبیده انسان، نسبت به دیگر دوقلوهای تک تخمی و دو تخمی بیشتر دیده می‌شود. در اکثر موارد جنینی که در سمت راست قرار گرفته، نقایص جانبیت نشان می‌دهد. پیشنهاد شده که نقص در جانبیت جنین سمت راست، به خاطر عدم دریافت سیگنال کافی از جنین سمت چپ است.

جهش‌های ژن دیگر حاوی موتیف انگشت روی (zfm-c) به نام WT1 بر روی کروموزوم ۱۱ موجب هر دو مورد تومور ویلمز و یک بیماری نادر تکوینی به نام سندرم دنیس - دراش (Denys-Drash syndrome) می‌شود که در آن دستگاه تناسلی خارجی مبهم بوده و نارسایی کلیوی پیشرونده به دلیل نفریت (التهاب کلیه) مشاهده می‌گردد. جهش‌های دو ژن دیگر دارای موتیف انگشت روی (zfm-c) به نام‌های ZIC2 و ZIC3 به ترتیب به عنوان عامل هولوپروزنسفالی و نقائص جانبیت نشان داده شده‌اند.

از لحاظ بالینی سیتوس سالیئوس (Situs solitus) اصطلاحی است که به عدم تقارن طبیعی راست - چپ بدن گفته می‌شود و سیتوس اینورسوس (situs Inversus) به معکوس شدن آرایش طبیعی اندام‌های بدن اطلاق می‌گردد. بیش از ۲۵٪ افراد دارای Situs Inversus یک بیماری آتوزوم مغلوب به نام سندرم کارتاچنر (Kartagener syndrome) یا اختلال حرکتی مژه‌های (Ciliary dyskinesia) دارند. سایر اصطلاحات به کار رفته عبارتند از: heterotaxy, isomerism sequence, polyasplenia/asplenia و سندرم Invemark.

ژن‌های انتقال پیام (سیگنال دهی)

پروتوانکوژن RET

پروتوانکوژن RET واقع در 10q11.2 یک تیروزین کیناز سطح سلولی را کد می‌کند. جهش‌های کسب عملکرد، چه اکتسابی و چه به صورت ارثی، در نسبت بالایی از سرطان‌های مدولاری تیروئید وجود دارند. جهش‌های از دست رفتن عملکرد تقریباً در ۵۰ درصد موارد ارثی بیماری هیرشپرونگ (Hirschsprung) شناسایی شده‌اند. در این بیماری نقص در مهاجرت سلول‌های گانگلیونی به شبکه عصبی زیر غشای مخاطی و عضلانی روده بزرگ وجود دارد. علائم بالینی کمی بعد از تولد ظاهر شده و معمولاً به صورت تورم شکمی و انسداد روده‌ای دیده می‌شود.

سوال: کدامیک از انکوژن‌های زیر در سرطان تیروئید دخالت دارد؟ (کارشناسی ۹۳-۹۲)

الف) RET ب) MET ج) MLH1 د) MSH2

پاسخ گزینه الف / انکوژن RET در بروز سرطان تیروئید نقش دارد. لازم به ذکر است که جهش فقدان عملکرد در ژن RET موجب هیرشپرونک می‌شود، اما جهش کسب عملکرد در این ژن منجر به بروز سندرم MEN2 (سرطان غده تیروئید خانوادگی یا پراکنده) می‌شود.

گیرنده‌های FGF

انتقال پیام‌های FGF خارج سلولی با واسطه خانواده چهار عضوی از گیرنده‌های تیروزین کینازی درون غشایی انجام می‌گیرد. این خانواده گیرنده‌های عامل رشد فیبروبلاستی (FGFRs) هستند که هر یک دارای سه جز مهم می‌باشند؛ یک ناحیه خارج سلولی با سه دومن شبه-ایمنوگلوبولینی، یک قطعه درون غشایی (transmembrane) و دو دومن تیروزین کینازی درون سلولی.

جهش در ژن‌های کد کننده FGFRs در دو گروه از نقائص تکوینی شناسایی شده‌اند که معمولاً جهش‌های کسب عملکرد و یا فعال کننده می‌باشند. این نقائص شامل سندرم‌های کرانیوسینوستوزیس و خانواده دیسپلازی‌های اسکلتی آکندروپلازیایی هستند. در سندرم‌های کرانیوسینوستوزیس که از بین آنها سندرم آپرت (Apert syndrome) به خوبی شناخته شده است، مشخصه اصلی بسته شدن زود هنگام درزهای جمجمه‌ای است، که اغلب با وجود ناهنجاری در دست‌ها و پاها همچون سین داکتیلی (چسبیده بودن انگشت‌ها) همراه است. علت ایجاد سندرم آپرت جهش در ژن FGFR2 در یکی از اسیدهای آمینه متعلق به پپتیدی است که حلقه دوم و سوم ایمنوگلوبولینی را به هم متصل می‌کند.

جدول ۴-۹: ناهنجاری‌های تکوینی که در اثر هش درگیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ایجاد می‌شود.

ژن	کروموزوم	سندرم
سندرم‌های بسته شدن زودرس درزهای جمجمه (کرانیوسینوستوزیس)		
FCFR1	8p11	پفایفر
FGFR2	10q25	آپرت کروزون جکسون - ویس پفایفر
FGFR3	4p16	کروزون (همراه با آکانتوز نیگریکانس)
دیسپلازی‌های اسکلتی		
FGFR3	4p16	آکندروپلازی هیپو کندروپلازی دیسپلازی

در مقابل، جهش در سومین لوپ ایمنوگلوبولینی می‌تواند سبب ایجاد سندرم کروزن (Crouzon syndrome) که افراد مبتلا ارای دست و پاهای نرمال هستند، و یا سندرم پفایفر (Pfeiffer syndrome) که در افراد مبتلا شست‌ها و انگشت‌های بزرگ پا پهن هستند، شود.

شایع‌ترین نقص کوتاهی قد ژنتیکی آکندروپلازی (achondroplasia) است. بخش پروکسیمال دست و پاها کوتاه است (کوتاه شدن ریزوملیک) و همچنین سر بزرگ بوده و پیشانی بیرون زده می‌باشد. هوش و امید به زندگی کاملاً طبیعی است. علت ایجاد آکندروپلازی جهش در، و یا در نزدیکی، دومین FGFR3 است. جهش شایع دومین درون غشایی منجر به جایگزینی اسید آمینه گلیسین توسط آرژنین (G380R or c.1138G>A) می‌شود. این جهش دایمریزه شدن پروتئین را تشدید کرده که باعث ایجاد سیگنال دهی در بخش فرودست گیرنده می‌شود. در فرم خفیف‌تر دیسپلازی‌های اسکلتی، یعنی هیپوکندروپلازی (hypochondroplasia) تغییرات مشابه‌ای در تنه و اندام‌ها (دست و پا) دیده می‌شود، اما اندازه و شکل سر طبیعی است. این بیماری در اثر جهش در دومین تیروزین کینازی پروکسیمال (درون سلولی) ژن FGFR3 ایجاد می‌شود.

دیسپلازی تاناتوفوریک (thanatophoric dysplasia) شکل شدیدتر و کشنده دیسپلازی اسکلتی است که در اثر ایجاد جهش در پپتید متصل کننده دومین و سومین دومین ایمنوگلوبولینی (خارج سلولی) ژن FGFR3 و یا جهش در دومین تیروزین کینازی دیستال FGFR3 ایجاد می‌شود.

این جهش‌ها نمی‌توانند با مکانیسم از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) باعث کوتاهی قامت شوند، زیرا در کودکان مبتلا به سندرم ولف - هیرشهورن که ریز حذف کروموزومی در ناحیه‌ای وجود دارد که FGFR3 در آن قرار گرفته است، چنین ناهنجاری‌های اسکلتی دیده نمی‌شود.

سوال: جهش‌های ایجاد کننده آکندروپلازی، احتمالاً با کدام یک از مکانیسم‌های زیر عمل می‌کند؟ (دکتری ۹۱-۹۰)

الف) Gain-of-function ب) Loss-of-function

ج) Dominant negative د) Haploinsufficiency

پاسخ گزینه الف /

سوال: در خصوص گیرنده‌های FGFR، کدام گزینه زیر درست است؟ (دکتری ۹۲-۹۱)

الف) جهش‌های ژن‌های مرتبط با این گیرنده‌ها تنها منجر به سندروم‌های کرانیوسینوستوزیس می‌گردد.

ب) شایع‌ترین نقص کوتاهی قد ژنتیکی با جهش در این دسته ژنی اتفاق می‌افتد.

ج) در سندرم Wolf-Hirschhorn با ریز حذف کروموزومی ناحیه مشابه، منجر به ناهنجاری اسکلتی می‌شود.

د) سندرم Alport همان دیس پلازی اسکلتی شدید و کشنده است.

پاسخ گزینه ب /

قوس‌های حلقی

قوس‌های حلقی (pharyngeal arches) در هفته چهارم و پنجم تکوین ظاهر می‌شوند. لایه مفروش کننده حلق، تیروئید و پاراتیروئیدها از اندودرم (endoderm)، لایه خارجی اپیدرمی این اندام‌ها نیز از اکتودرم (ectoderm) منشاء گرفته است و همچنین ماهیچه‌های آنها از مزودرم (mesoderm) و بخش استخوانی‌شان نیز از سلول‌های شتیغ عصبی ایجاد می‌شود.

الگوی توارثی و مکانیسم ژنتیکی برخی از سندرم‌ها که با تکوین قوس‌های حلقی اول و دوم همراه هستند. یکی از این بیماری‌ها سندرم برانش (ریه) - چشم - صورت (Branchio-oculo-facial syndrome (BOFS) است.

هر چند مشهورترین و شاید شایع‌ترین بیماری مرتبط با تکوین نابهنجار ساختارهای حلقی - کیسه‌های سوم و چهارم - سندرم دی جورج (DiGeorge syndrome) یا DGS است که به سندرم کام - قلب - صورت یا سندرم ولوکاردیوفشال (Velocardiofacial syndrome= VCFS) نیز معروف است.

این سندرم در اثر حذف کروموزومی تحت میکروسکوپی ۳ میلیون بازی نوار 22q11 که باعث حذف ۳۰ ژن می‌شود، ایجاد می‌شود. پیشنهاد می‌شود که مهم‌ترین حذف ژنی مربوط به Tbx1 است که بیان بسیار بالایی در تمام بخش‌های دستگاه حلقی دارد.

نقش مژه‌ها در ناهنجاری‌های تکوینی

مژه‌ها بیرون‌زدگی‌های مو مانند (hair like) سطح سلولی می‌باشند. در برش عرضی، آنها دارای یک اسکلت متشکل از نه غدد میکروتوبول مضاعف (دوتایی) بوده که یک جفت میکروتوبول مرکزی را احاطه کرده‌اند.

جدول ۵-۹: برخی از سندرم‌ها و بدشکلی‌های مرتبط با قوس‌های حلقی اول و دوم

سندرم	بدشکلی‌ها	توارث	مکانیسم‌ها
Oculo-auriculo- vertebral spectrum (OAVS)	کوچک بودن یک طرف صورت، ناهنجاری‌های گوش؛ کیست پوستی روی کره چشم، شکاف‌های موردی؛ (آنومالی‌های مهره‌های گردنی)	معمولاً اسپورادیک بوده و گاهی موارد ارثی AR و AD نیز گزارش شده است.	عوامل غیرژنتیکی احتمالی - لکوس محتمل در AD 14q32.1 نیز گزارش شده است.
Treacher Collins Syndrome	هیپوپلازی آرواره تحتانی و فوقانی، شکاف پلکی رو به پایین همراه با کلوبوما پلک پایین، شکاف کام و اختلال در شنوایی	AD	جهش در ژن TCOF1
Branchio-oculo- facial syndrome (BOFS)	نقائص سینوسی شکاف برانش، شکاف / شکاف کاذب لب و کام، ناهنجاری‌های چشمی از جمله میکروفتالمی و انسداد مجاری اشکی	AD	جهش در ژن TFAP24
Branchio- oto – renal syndrome	صورت باریک و کشیده، آپلازی یا انسداد مجاری اشکی، ناهنجاری‌های داخلی و خارجی گوش، فرو رفتگی در جلوی لاله گوش	AD	جهش در EYA1, SLX5, لکوس محتمل در 1q31
	چانه کوچک، شکاف کام، افتادگی زبان رو به سمت عقب (زبان در بخش خلفی قرار گرفته) - اگر		موارد اسپورادیک ممکن است یک

<p>توالی دفرم کننده باشد که در اثر اولیگوهایدرامینوز ایجاد شده باشد. یک فرم AD با حذف ۷۵ کیلوبازی در 17q24 پیوستگی دارد که ممکن بیان SOX9 را متاثر سازد(دیسپلازی کامپوملیک) جهش در SALL1</p>	<p>متنوع: اگر به صورت یک کمپلکس بدشکلی ایزوله باشد، اسپورادیک است. اشکال سندرمی ارثی AD و AR گزارش شده است.</p>	<p>بیماری سندرمی باشد ناهنجاری- های دست و پا و بیماری مادرزادی قلبی نیز دیده می شود. گوش های بدشکل (کشیده، Satyr)، ناشنوایی حسی - عصبی، برجستگی های پوستی بر روی لاله گوش؛ مقعد بودن منفذ، شست دارای سه بند، نقایص کلیوی - قلبی</p>	<p>Pierre – Robin sequence</p>
<p>یک جایگاه نقشه برداری شده در 1q21-q23</p>	<p>AD</p>	<p>گوش های بدشکل و بیرون زده، مفصل غیرطبیعی استخوان های شقیقه و فک پایینی، دهان کوچک</p>	<p>Townes – Brock syndrome</p>
<p>OFD1 به دلیل جهش CXORF5 در XP22 ایجاد می شود.</p>	<p>AD</p>	<p>زبان شکافته و یا قطعه شده؛ کام شکافته، فرنولوم ها(چین های کوچک) دهانی؛ (ناهنجاریهای انگشتان، انگشتان کوتاه، پلی داکتیلی، سین داکتیلی، کلینوداکتیلی)</p>	<p>Auriculo-Condylar syndrome</p>
<p>جهش در FLNA در Xq28</p>	<p>XLD(OFD1, OFD7) XLR(OFD8, OFD9) AR(OFD2, OFD3, OFD4, OFD5, OFD6, OFD9) AD(OFD7) XL نیمه غالب</p>	<p>برآمدگی لبه بالایی کاسه چشم؛ پل بینی پهن، شکاف پلکی رو به پایین؛ گوش های قرار گرفته در موقعیت پایین تر؛ دهان کوچک؛ چانه کوچک؛ (ناهنجاری های اسکلتی - رشد محدود، قفسه سینه باریک، پلاتی اسپوندیلی(مهره مسطح)، استخوان های بلند خمیده)</p>	<p>Oro-Facial – digital syndromes (type I to X)</p> <p>Otopalatodigital syndrome</p>

سوال: جریان الکترون ها در پروتئین های غشای داخلی مینوکندریایی عمدتاً از طریق اکسیداسیون و کاهش کدام اتم صورت می گیرد؟ (ارشد ۹۴-۹۳)

الف) آهن (ب) مس (ج) کلسیم (د) منگنز

پاسخ گزینه الف /

بازوهای از جنس داینین (dynein) نیز این حرکت مژه ها را تسهیل می کنند. مخص شده که مژه ها شبه آنتن های ملکولی عمل کرده و حضور ملکول های سیگنال دهنده خارج سلولی را حس می کنند. مسیرهای سیگنال دهنده Wnt و Sonic hedgehog

برای انتقال پیام به صورت موثر، تا حدی به سازماندهی و انسجام صحیح مژه‌ها وابسته هستند. بنابراین عملکرد معیوب مژه‌ها می‌تواند بر طیف وسیعی از مسیرها و فرآیندهای تکوینی تاثیر بگذارد. نقص در زواید مژه‌ای می‌تواند منجر به اثرات وسیع فنوتیپی همچون تحلیل شبکه‌ای، عدم احساس بو (anosmia)، ایجاد کیست‌های کلیوی، کبدی و پانکراسی، وجود انگشت اضافه در کنار انگشت کوچک یا پلی داکتیلی پس محوری (postaxial polydactyly) معکوس شدن محور جانبی (راست - چپ بدن) (situs inversus) شود. امروزه این موارد، نقایص مژه‌ای یا «سیلیوپاتی» (Ciliopathies) نامید می‌شوند.

یکی از این موارد نقایص مژه‌ای موسوم به سندرم پلی داکتیلی - دنده کوتاه (Short - rib polydactyly) که از الگوی توارثی اتوزومی مغلوب پیروی می‌کند، به علت جهش در DYNC2H1 است.

جدول ۶-۹ ناهنجاری‌های مژه (Ciliopathies) در انسان؛ بیماری‌های تکوینی که به علت نقص در مژه‌ها ایجاد می‌شوند.

بیماری / سندرم	ژن	جایگاه کروموزومی	سیستم بدن که تحت تاثیر قرار می‌گیرد
سندرم آلستروم (Alstrom)	ALMS1	2q13	شبکیه، بافت چربی، دستگاه درون ریز، قلب
Jeune asphyxiating thoracic dystrophy	IFT80	15q13	دستگاه اصلی
سندرم باردت - بیدل (Bardet - Biedl syndrome) Cranioectodermal dysplasia (Sensenbrenner syndrome)	BSSI-BBS14	جایگاه‌های کروموزومی متعدد	چندین دستگاه از جمله شبکیه، کلیه و دستگاه اسکلتی کلیه، کبد
Ellis- Van Crefeld syndrome	EVC1, EVC2	4q16	دستگاه اسکلتی، قلب
Joubert syndrome	JBTS1 (دیگر ژن‌ها)	9q34.3	مغز
McKusick - Kaufman syndrome	BBS6	20p12	اندام‌ها (دست‌ها و پاها)، قلب، مجاری ادراری
نابینایی مادرزادی لبر (Leber congenital amaurosis)	GUCY2D, RPE65 (و دیگر ژن‌ها)	17p13, 11p31 (و دیگر ژن‌ها)	شبکیه
Meckel - Gruber syndrome	MKSI (و دیگر ژن‌ها)	17q23 (و دیگر)	مغز، کلیه، کبد

	جایگاه‌ها)		
کلیه	چندین جایگاه	Nephrocyston (و دیگر ژن‌ها)	Nephronophthisis (type 1-4)
دستگاه اسکلتی (اندام‌ها و صورت)	دیگر (و) Xp.22 (جایگاه‌ها)	OFD1 (و دیگر ژن‌ها)	Oro-facio-digital syndrome type 1
کلیه	چندین جایگاه	چندین ژن	Polycystic kidney disease
چندین سیستم بدن	چندین جایگاه	چندین ژن	Primary ciliary dyskinesia (kartagener syndrome)
شبکیه، کلیه	چندین جایگاه	چندین ژن	Senior – Loken syndrome
دستگاه اسکلتی، کلیه، مجاری ادراری – تناسلی	11q13	DYNC2H1	Short – rib polydactyly syndrome

فاز شروع و تخصصی شدن

تصور بر این است که آغاز جوانه زنی دست‌ها و پا حوالی روز ۲۸ با واسطه اعضای خانواده EGF آغاز می‌شود

تمایز و رشد بافتی

به محض اینکه شکل‌گیری اندام‌ها آغاز شد، ناحیه‌ای از اکتودرم ضخیم شده در نوک اندام به نام تیغه اکتودرمی راسی (apical ectodermal ridge = AER) با تولید سیگنال‌های رشد مثل FGF4 و FGF8 باعث حفظ رشد و برقراری محور دور – نزدیک (proximo – distal axis) می‌شود. بیان ژن TP63 برای حفظ AER ضروری است و اگر این ژن جهش پیدا کند بدشکلی دست – پا شکافته (Split hand- Foot malformations) یا اکتروداکتیلی (ectrodactyly) ایجاد می‌شود که اغلب همراه با شکاف دهانی و دیگر ناهنجاری‌های همراه است که به آن سندرم (Ectrodactyly – ectodermal dysplasia – clefting syndrome) ECC نیز می‌گویند.

جهش در SALL4 باعث ایجاد سندرم اوکی هیرو (Okihiro) می‌شود. (در این سندرم نقایص زند زبرین (radial ray defects) به همراه حرکات غیرطبیعی چشم که حاصل فلج شدن مادرزادی عصب ششم مغزی است دیده می‌شود).

FGFs در مراحل پایانی تکوین دست‌ها و پاها نیز مهم هستند. در این رابطه به سادگی متوجه می‌شویم که چرا ناهنجاری‌های دست و پا یک ویژگی ناهنجاری‌هایی چون سندرم آپرت (Apert) است. که در آن جهش‌هایی در ناحیه خارج سلولی FGFR2 شناسایی شده است. مسیر پیام‌رسانی Wnt نیز در تکوین اندام‌ها بسیار مهم می‌باشد و جهش‌های هموزیگوت (یا هتروزیگوت مرکب) در LRP4 پروتئینی که با Frizzled در مسیر پیام‌رسانی معمول Wnt کمپلکس تشکیل می‌دهد. باعث بروز سندرم

سنانی - لنز (Cenani - Lenz syndrome) می‌گردد که با ادغام انگشتان (یا سین داکتیلی)، اولیگو داکتیلی، ناهنجاری‌های کلیوی و دسمورفیسیم صورت مشخص می‌شود.

ژن‌های تکوینی و سرطان

جدول ۷-۹ ژن‌هایی که در ایجاد ناهنجاری‌های تکوین و نیز سرطان نقش دارند.

ژن	کروموزوم	نقص تکوینی	سرطان
PAX3	2q35	سندرم واردنبرگ تیپ I	رابدومیوسارکومای آلوئولی
KIT	4q12	دورنگی پوست (Piebaldism)	Mast cell leukemia
PTCH(Patched)	9q22	سندرم گورلین	Basal cell carcinoma
RET	10q11	بیماری هیرشپرونک	MEN2A, MEN2B, کارسینوم تیروئید
WT1	11q13	سندرم دیس - دراش	تومور ویلمز

سوال: سندروم سلول خال پایه‌ای **Gorlin** توسط جهش در کدام یک از ژن‌های بازدارنده تومور زیر به وجود می‌آید؟

(دکتری ۹۴-۹۳)

الف) APC ب) TP53 ج) MSH2 د) PTCH1

پاسخ گزینہ د /

سوال: در ارتباط با ژن‌های مسبب ناهنجاری‌های نموی و تکوینی و سرطان، ژن‌های **KIT** و **PTCH** به ترتیب (از

راست به چپ) مربوط به کدام سرطان‌هایند؟ (دکتری ۹۴-۹۳)

الف) Mast cell leukemia ← Thyroid carcinoma

ب) Thyroid carcinoma ← Alveolar rhabdomyosarcoma

ج) Basal cell carcinoma ← Alveolar rhabdomyosarcoma

د) Mast cell leukemia ← Basal cell carcinoma

پاسخ گزینہ د /

جهش‌های کسب عملکرد در مقابل جهش‌های از دست رفتن عملکرد

یک مثال مناسب در این زمینه جهش در پروتوانکوژن **RET** در بیماری ارثی هیرشپرونک و همچنین سرطان‌های تیروئید ارثی و تک‌گیر (پراکنده) است. جهش‌های غیرفعال کننده که سبب از دست رفتن عملکرد ژن (loss - of - function) می‌شوند بیماری هیرشپرونک را ایجاد می‌کنند. این نوع جهش‌ها شامل حذف کل ژن، حذف‌های درون ژنی کوچک، جهش‌های بی معنی (nonsense) و جهش‌های پیرایش (Splicing) که منجر به تولید پروتئین کوتاه شده می‌شود؛ می‌باشند.

در مقابل جهش‌های کسب عملکرد (gain - of - function) منجر به نئوپلازی درون‌ریز چندگانه (multiple endocrine - neoplasia = MEN) تیپ 2A یا 2B می‌شود. در این ناهنجاری‌ها بروز بالای فئوکروموسیتوم (pheochromocytoma)

(تومور بافت کرومافین مدولاری غدد فوق کلیه) و کارسینوم مدولاری تیروئید دیده می‌شود.

جهش‌های فعال کننده که سبب MEN-2A می‌شود در یک بخش ۵ اسید آمینه‌ای (حاوی ۵ سیستئین) در ناحیه خارج سلولی رخ می‌دهند. در MEN-2B برخلاف MEN-2A که افراد مبتلا بلند قد و لاغر بوده، جهش فعال کننده در اسید آمینه متیونین در دومین تیروزین کینازی عامل بیماری است.

سوال: **Loss and gain of function** کدام یک از پروتوانکوژن‌های زیر به ترتیب موجب بیماری

Pheochromocytoma , Hirschprung می‌شود؟ (ارشد ۹۲-۹۱)

الف) RET ب) MET ج) KIT د) SIS
پاسخ گزینه الف /

سوال: رخداد های **Loss and Gain of Function** به ترتیب در کدام یک از **Protooncogene** های زیر موجب

سرطان تیروئید و بیماری **Hirschprung** می‌گردد؟ (دکتری ۹۲-۹۱)

الف) RET ب) MET ج) HST د) KIT
پاسخ گزینه الف /

PAX3 مثالی دیگر از ژن های تکوینی است که اگر به یک توالی جدید DNA متصل شود می تواند باعث سرطان شود. یک جابه جایی (ترانسلوکاسیون) بین کروموزوم ۲ و ۱۳ می تواند منجر به ایجاد یک رونوشت کایمریک (chimeric transcript) شده که باعث تکوین یک نوع موتور نادر ریه موسوم به رابدومیوسارکوما آلئولی (alveolar rhabdomyosarcoma) می شود.

اثر مکانی و ژن های تکوینی

کشف یک ناهنجاری کروموزومی، همانند وارونگی یا جابه جایی (ترانسلوکاسیون) در شخصی با یک سندرم تکوینی تک ژنی، دلیلی محکم برای جایگاه احتمالی ژن مسبب بیماری خواهد بود، زیرا احتمالاً یکی از جایگاه های شکست در بازآرایی کروموزومی باعث از هم گسیختگی ژن مربوطه شده است.

جدول ۸-۹. ژن های تکوینی که اثر مکانی را نشان می دهند

ژن	کروموزوم	ناهنجاری تکوینی
GL13	7p13	سفالوپلی سین داکتیلی گریک
SHH	7q36	هولوپرنسفال
PAX6	11p13	آنیریدیا
SOX9	17q24	دیسپلازی کامپوملیک

سوال: کدامیک از بیماری های زیر ایجاد هر مافرو دیسم کاذب در جنس مونث می نماید؟ (کارشناسی ارشد ۹۲-۹۱)

الف) Congenital adrenal hyperplasia ب) Reifenstein syndrome
ج) Kennedy disease د) Smith – Lemli – Optiz syndrome

پاسخ گزینه الف / شایع ترین علت هرمافرودیسیم کاذب در جنس مونث، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و در جنس مذکر، عدم حساسیت به آندروژن است.

جدول ۹-۹. خصوصیات مول های هیداتی فرم ناقص و کامل

مول ناقص	مول کامل	
تعداد کروموزوم ها	۶۹	۴۶
منشا والدی کروموزوم ها	۲۳ کروموزوم مادری / ۴۶ عدد پدری	همه ۴۶ کروموزوم پدری
یا جنین وجود دارد؟	بله اما زنده نمی ماند	خیر
پتانسیل سرطان زایی	بسیار اندک	بالا

مول های هیداتی فرم

گاهی لقاح می تواند منجر به یک حاملگی غیرطبیعی شود که در آن جفت شامل یک توده در حال تکثیر فاقد سازمان دهی به نام مول هیداتی فرم (hydatiform mole) خواهد بود. این تغییرات می توانند به صورت ناقص و یا کامل باشند.

مول هیداتی فرم ناقص

آنالیز کروموزومی از بافت های گرفته شده از مول های ناقص حضور ۶۹ کروموزوم - یعنی تریپلوئیدی - را آشکار کرد. با استفاده از پلی مورفیسیم های DNA، نشان داده شده که ۴۶ عدد از این کروموزوم ها همیشه از پدر منشاء می گیرند و بقیه ۲۳ کروموزوم منشا مادری دارند. علت دو برابر شدن سهم ۲۳ کروموزومی پدری می تواند به دلیل لقاح با دو اسپرم باشد که به دو اسپرمی یا دی اسپرمی (dispermy) مشهور است و یا به دلیل مضاعف سازی مجموعه هاپلوئید اسپرم طی فرآیندی به نام endoreduplication باشد.

در این حاملگی ها حتی اگر جنین زنده هم بماند به ندرت متولد می شود. در مورد لقاح تریپلوئیدی، جنین ها تنها وقتی زنده متولد می شوند که مجموعه اضافی کروموزومی، منشا مادری داشته باشد و در این موارد تغییرات هیداتی فرم ناقص در آنها رخ نمی دهد. حتی در چنین مواقعی به ندرت یک نوزاد تریپلوئیدی می تواند بیش از چند ساعت یا چند روز پس از تولد زنده بماند.

سوال: تری پلوئیدی ناشی از افزایش set هاپلوئیدی با منشا پدری موجب کدامیک از اختلالات زیر می شود؟ (ارشد ۹۳-۹۴)

الف) مول کامل (ب) مول ناقص (ج) تراژوم تخمدان (د) اختلال در رشد

پاسخ گزینه ب / در صورتی که یک اسپرم منفرد با فرمول X و ۲۳، تخمکی فاقد هسته را بارور سازد و سپس کروموزوم های آن دو برابر گردد، منجر به رشد غیرطبیعی پرزها کوریونی و بافت جفتی معروف به کیست هیداتید می شود که مول نام دارد. این مول های کامل، دیپلوئید و دارای کاریوتیپ XX، ۴۶ هستند که کروموزوم های آنها تماماً منشا پدری دارند و اغلب در اوایل دوران بارداری سقط می شوند. مول هیداتیدفرم نسبی یا ناقص، ۶۹ کروموزوم دارد که یک دست آن مربوط به مادر و دو دست دیگر

مربوط به پدر است. این مول ها که به صورت XXX، ۶۹، XXY، ۶۹ یا XYY ۶۹ هستند. به طور خود به خودی سقط می شوند و تعداد معدودی نیز به دنیا می آیند. این نوزادان، تاخیر شدید رشد داخل رحمی دارند و سین داکتیلی در آنها از شیوع بالایی برخوردار است. مواردی که به دلیل وجود دو دسته کروموزوم پدری هستند، در اوایل یا اواسط حاملی سقط می شوند و با تغییرات هیداتیدیفرم جزیی همراه هستند. مواردی نیز وجود دارد که دو دسته کروموزوم مادری دارند. این موارد بیشتر زنده می مانند اما به ندرت به دوران نوزادی می رسند. در صورتی که تخمک بدون بارور شدن با اسپرم، یک سلول ۴۶XX را به وجود می آورد (تمام کروموزوم ها منشا مادری دارند) منجر به تراتوم تخمدانی می گردد.

سوال: کدام گزینه در خصوص Partial Hydatidiform Mole درست است؟ (دکتری ۹۲-۹۱)

الف) از ادغام دو زیگوت با جنسیت های متفاوت به وجود می آید.

ب) غیرفعال شدن کروموزوم X در آن تصادفی نیست.

ج) دو دست کروموزوم پدری و یک دست کروموزوم مادری دارد.

د) قابلیت تبدیل شدن به Choriocarcinoma در آن زیاد است.

پاسخ گزینه ج /

مول هیداتی فرم کامل

مول های کامل تنها ۴۶ کروموزوم داشته و همه کروموزوم ها منشا پدری دارند. یک مول کامل به وسیله لقاح یک تخمک فاقد هسته با دو اسپرم و یا با یک اسپرم منفرد که دچار همانندسازی بدون تقسیم سلولی (endo reduplication) شده، ایجاد می شود. در حالتی متضاد یک تخمک می تواند بدون بارور شدن با اسپرم، تکوین (تقسیمات میتوزی) خود را آغاز کند، این فرآیند به بکرزایی (Parthenogenesis) مشهور است. و در حیوانات ابتدایی تر همچون بندپایان معمول است، ولی در انسان تنها یک بار گزارش شده است.

نکته مهم: داوطلبین محترم توجه فرمایید که با تهیه این جزوات دیگر نیاز به خرید هیچ

گونه کتاب مرجع دیگری نخواهید داشت. برای اطلاع از نحوه دریافت جزوات کامل با

شماره های زیر تماس حاصل فرمایید.

۰۲۱-۶۶۹۰۲۰۶۱-۶۶۹۰۲۰۳۸-۰۹۳۷۲۲۲۳۷۵۶

خرید اینترنتی:

Shop.nokhbegaan.ir